

**Abstract****M. D. Chemych,****A. G. Lishnevskya,***Sumy State University, 2 Rimsky-Korsakov str., Sumy, Ukraine, 40007***CHRONIC VIRAL HEPATITIS C: CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL FEATURES, MODERN DIAGNOSIS AND TREATMENT METHODS, INTERRELATION WITH AUTOIMMUNE DISORDERS**

Chronic viral hepatitis C is an urgent problem of modern medicine. The medical and social significance of hepatitis C is determined by a wide spread, a progressive increase in the incidence, a variety of clinical manifestations, a high probability of formation of chronic liver pathology and extrahepatic lesions. According to expert estimates, up to 1 billion people have been infected with the hepatitis C virus, and the number of patients with hepatitis C is about 200 million. Now there is a pandemic of hepatitis C, which is 4–5 times higher in scale and number of infected than HIV infection.

The purpose of this work is to analyze the literature data on the clinical and epidemiological features of the course of hepatitis C and on the basic principles of diagnosis and modern treatment of this disease. Considerable attention is paid to factors influencing the course and results of antiviral therapy (AVT) and on autoimmune abnormalities in patients with hepatitis C when developing scientific sources.

The causative agent of hepatitis C is the RNA virus, which belongs to the family Flaviviridae. The source of infection is patients with acute and chronic hepatitis C. The mechanism of transmission of infection is parenteral. Hepatitis C is characterized by a long, often perennial, asymptomatic course, which is why patients do not seek medical help. At this time, it is possible to detect a periodic increase in ALT activity, minor violations of liver biosynthesis without significant changes in the patient's condition. Therefore, the disease is often found in the stage of intensive morphological changes in the hepatic tissue, cirrhosis, less often – hepatocellular carcinoma. During the activation of the infectious process, the condition of the patient depends on the degree of hepatic insufficiency, in general similar to that in chronic hepatitis C: marked general weakness, significant weight loss, loss of appetite and other dyspeptic manifestations; Possible symptoms of hemorrhagic syndrome. Most patients have a cytopenic syndrome (anemia, leukopenia, thrombocytopenia). In women, there may be various violations of the menstrual cycle, infertility, in men – a violation of spermatogenesis.

Treatment according to the standards of care for patients with chronic HCV infection consists of interferon alfa-2a or alfa-2b (PEG-IFN) in combination with ribavirin for 24 or 48 weeks, depending on the genotype. In Europe in 2011 were allowed for the treatment of infection caused by the first genotype of the hepatitis C virus, telaprevir and boceprevir. These drugs are direct-acting antiviral agents of the 1st generation; they belong to the group of protease inhibitors and are prescribed in combination with PegIFN and ribavirin. Patients are also prescribed non-interferon treatment of antiviral treatment.

The existence of prognostic factors for the efficacy of antiviral thera-

py in patients with chronic hepatitis C has been proved. Determination of the factors that can predict the effectiveness of treatment makes it possible to adjust antiviral therapy regimens, reduce the number and severity of unwanted side effects, improve quality of life and reduce the cost of treatment. Recently, it is said about the personalization of treatment, taking into account the characteristics of both the virus and the human body. Viral factors include the HCV genotype and the initial level of viral load. The main factors are interferon-lambda-3 (IL28B) polymorphism, liver damage (fibrosis and steatosis) and metabolic factors (body mass index, or insulin resistance).

The data of scientific researchers do not reject the fact about the possibility of the influence of viral hepatitis C on the triggering of autoimmune reactions. It was found that autoantibodies are detected in 55% of CHC patients.

**Keywords:** viral hepatitis C, antiviral therapy, autoimmune hepatitis.

**Corresponding author:** [anastasiya.lag@gmail.com](mailto:anastasiya.lag@gmail.com)

#### Резюме

**М. Д. Чемич,  
А. Г. Лішневська,**  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова,  
2, м. Суми, Україна, 40007

#### ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З АВТОІМУННИМИ ПОРУШЕННЯМИ

Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) – актуальна проблема сучасної медицини. Медичне і соціальне значення гепатиту С визначається значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних ознак, високою ймовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень. За даними експертних оцінок, у світі вірусом гепатиту С (HCV) інфіковано до 1 млрд осіб, а кількість хворих на ХВГС становить близько 200 млн. Нині спостерігають пандемію гепатиту С, яка за масштабами та кількістю інфікованих осіб у 4–5 разів перевищує ВІЛ-інфекцію.

Метою даної роботи є проведення аналізу даних літератури про клініко-епідеміологічні особливості перебігу ХВГС і основні принципи діагностики та сучасного лікування цього захворювання. Значну увагу при опрацюванні наукових джерел відведено факторам, що впливають на перебіг та результати противірусної терапії (ПВТ) та на автоімунні відхилення у хворих на ХВГС.

Збудник гепатиту С – РНК вірус, який належить до родини Flaviviridae. Джерелом інфекції є хворі на гострий і хронічний гепатит С. Механізм передавання інфекції – парентеральний. ХВГС характеризується тривалим, часто багаторічним, безсимптомним перебігом, через що пацієнти не звертаються за медичною допомогою. У цей час можна виявити періодичне помірне підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), незначні порушення печінкового біосинтезу без істотних змін стану хворого. Через це хворобу часто виявляють уже в стадії інтенсивних морфологічних змін у печінковій тканині, цирозу, рідше – гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Під час активації інфекційного процесу стан хворого залежить від ступеня печінкової недостатності, загалом подібний до такого при ХГВ: виражена загальна слабкість, значне зниження маси тіла, втрата апетиту та інші диспептичні ознаки; можливий гемо-

рагічний синдром. У більшості пацієнтів спостерігають цитопенічний синдром (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія). У жінок можуть виникати різноманітні порушення менструального циклу, безпліддя, у чоловіків – порушення сперматогенезу.

Лікування пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією за стандартами надання медичної допомоги складається з інтерферону alfa-2a чи alfa-2b (PEG-IFN) у поєднанні з рибавирином, протягом 24 або 48 тижнів у залежності від генотипу. У країнах Європи вже у 2011 році для лікування інфекції, викликаной 1-м генотипом HCV, були дозволені до застосування телупревір і боцепревір. Зазначені препарати є протівірусними засобами прямої дії 1-го покоління і відносяться до групи інгібіторів протеаз та призначаються в комбінації з PegIFN і рибавирином. Також пацієнтам призначають безінтерферонові схеми ПВТ.

Доведено існування прогностичних факторів ефективності ПВТ у хворих на ХВГС. Визначення факторів, які можуть прогнозувати ефективність лікування, дає можливість коригувати лікування, зменшити кількість і вираженість небажаних побічних ефектів, підвищити якість життя і зменшити вартість терапії. Останнім часом приділяється велика увага персоналізації лікування з урахуванням особливостей як вірусу, так і організму людини (генотип HCV, рівень вірусного навантаження, інтерферон-лямбда-3 (IL28B) поліморфізм, фіброз, стеатоз, метаболічні фактори тощо).

Дані наукових досліджень не заперечують ймовірність впливу вірусів гепатиту С на запуск автоімунних реакцій. Встановлено, що у хворих на ХГС у 55 % випадків виявляються автоантитіла.

**Ключові слова:** вірусний гепатит С, протівірусна терапія, автоімунний гепатит.

#### Резюме

**Н. Д. Чемич,**

**А. Г. Лішневська,**

*Сумський державний університет, ул. Римського-Корсакова, 2, г. Суми, Україна, 40007*

#### **ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С АУТОИММУННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – актуальная проблема современной медицины. Медицинское и социальное значение гепатита С определяется широким распространением, прогрессивным ростом заболеваемости, разнообразием клинических проявлений, высокой вероятностью формирования хронической патологии печени и внепеченочных поражений. По данным экспертных оценок, в мире вирусом гепатита С (HCV) инфицировано до 1 млрд человек, а количество больных ХВГС составляет около 200 млн. Сейчас наблюдается пандемия гепатита С, которая по масштабам и количеству инфицированных в 4–5 раз превышает ВИЧ-инфекцию.

Целью данной работы является проведение анализа данных литературы о клинико-эпидемиологических особенностях течения ХВГС и основных принципах диагностики и современного лечения этого заболевания. Значительное внимание при разработке научных источников отведено факторам, влияющим на ход и результаты протівірусної терапії (ПВТ) і на аутоімунні відхилення у хворих ХВГС.

Возбудитель гепатита С – РНК вирус, который относится к семейству Flaviviridae. Источником инфекции являются больные ост-



рым и хроническим гепатитом С. Механизм передачи инфекции – парентеральный. ХГС характеризуется длительным, часто многолетним, бессимптомным течением, из-за чего пациенты не обращаются за медицинской помощью. В это время можно выявить периодическое повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), незначительные нарушения печеночного биосинтеза без существенных изменений состояния больного. Поэтому болезнь часто обнаруживают уже в стадии интенсивных морфологических изменений в печеночной ткани, цирроза, реже – гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Во время активации инфекционного процесса состояние больного зависит от степени печеночной недостаточности, в общем подобное таковому при ХГВ: выраженная общая слабость, значительное снижение массы тела, потеря аппетита и другие диспепсические проявления; возможны проявления геморрагического синдрома. У большинства больных наблюдают цитопенический синдром (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). У женщин могут возникать различные нарушения менструального цикла, бесплодие, у мужчин – нарушение сперматогенеза.

Лечение пациентов с хронической HCV-инфекцией по стандартам оказания медицинской помощи включает интерферон alfa-2a или alfa-2b (PEG-IFN) в сочетании с рибавирином в течение 24 или 48 недель в зависимости от генотипа. В странах Европы уже в 2011 году для лечения HCV-инфекции, вызванной 1-м генотипом, были разрешены к применению телупревир и боцепревир. Указанные препараты являются антивирусными средствами прямого действия 1-го поколения, относятся к группе ингибиторов протеаз и назначаются в комбинации с PegIFN и рибавирином. Также пациентам назначают безинтерфероновые схемы противовирусной терапии (ПВТ).

Доказано существование прогностических факторов эффективности ПВТ у больных ХВГС. Определение факторов, которые могут прогнозировать эффективность лечения, дает возможность корректировать схемы ПВТ, уменьшить количество и выраженность нежелательных побочных эффектов, повысить качество жизни и уменьшить стоимость лечения. В последнее время говорится о персонализации терапии с учетом особенностей и вируса, и организма человека (генотип HCV, уровень вирусной нагрузки, интерферон-лямбда-3 (IL28B) полиморфизм, фиброз, стеатоз, метаболические факторы).

Данные научных исследований не отвергают вероятность влияния HCV на запуск аутоиммунных реакций. Установлено, что у больных ХВГС в 55 % случаев выявляются аутоантитела.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, противовирусная терапия, аутоиммунный гепатит.

**Автор, відповідальний за листування:** [anastasiya.lag@gmail.com](mailto:anastasiya.lag@gmail.com)

## Вступ

Вірусний гепатит С (ВГС) на теперішній час залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я України та у світі в цілому. 180 млн чоловік у всьому світі мають хронічну HCV-інфекцію і схильні до ризику захворюваності та смертності від цирозу печінки і гепато-

целюлярної карциноми [1]. У зв'язку з швидкими темпами поширеності інфекції, відсутністю специфічної профілактики, високою частотою хронізації інфекції (від 50,0 % до 85,0 %), частими несприятливими наслідками захворювання, високоякісним лікуванням хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) та його ускладнень,

проблема є не тільки медичною, але й соціально-економічною [1, 2].

Мета роботи – проведення аналізу сучасних наукових публікацій з особливостей клінічного перебігу, методів діагностики та лікування ХВГС, визначення прогностичних факторів перебігу захворювання, вивчення взаємозв'язку їх із автоімунним статусом хворих.

Гепатит С – антропонозна інфекція з гемоконтактним (парентеральним) механізмом передавання, що характеризується переважним ураженням печінки, найчастіше з легким безжовтяничним перебігом гострої форми хвороби та частим переходом у хронічний гепатит з багаторічним малосимптомним перебігом і наслідками у вигляді цирозу печінки або первинної гепатоцелюлярної карциноми [3].

Збудник гепатиту С – РНК вірус, який належить до родини *Flaviviridae*. Геномна структура вірусу – одноланцюгова лінійна РНК. У геномі є дві зони, що кодують структурні та неструктурні білки [3, 4].

HCV-геномний аналіз, за допомогою повного секвенування генів вірусів, призвів до поділу ВГС на 6 генотипів на основі гомології. Ідентифіковані численні підвиди. Молекулярні відмінності між генотипами є відносно великими, з різницею нуклеотидів у 30 %. Основним у всьому світі є 1 генотип HCV, на частку якого припадає 40–80 % усіх ізолятів. Він також може бути пов'язаний з більш тяжким ураженням печінки і високим ризиком розвитку ГЦК. Генотипи 1a і 1b широко поширені у США, як в інших країнах, але генотип 1a зустрічається рідше генотипу 1b, і гірше реагує на терапію, ніж генотипи 1b, 2 і 3. Генотипи 2a, 2b і 2c виявляють у 10–15 % пацієнтів у США, ці підтипи достатньо поширені і є найбільш чутливими до лікарських препаратів. Генотипи 3a і 3b зустрічаються у 4–6 % пацієнтів у США, вони також найбільш поширені в Індії, Пакистані, Таїланді, Австралії та Шотландії. У межах регіону конкретний генотип може бути також пов'язаний з конкретним шляхом передавання, наприклад, як генотип 3 серед осіб у Шотландії, котрі внутрішньовенно вживають наркотики [4].

Джерелом інфекції є хворі на гострий і хронічний гепатит С. Механізм передавання інфекції – парентеральний. Зараження відбувається штучним і природним шляхами так само, як при інших вірусних гепатитах із парентеральним механізмом передавання збудника (гепатити В, D, G, TTV). Значення природних шляхів є значно мен-

шим, ніж для гепатиту В. Останнє зумовлено тим, що для зараження HCV необхідна значно більша кількість вірусу, ніж для інфікування ВГВ. HCV виявляють не тільки у крові, а й в інших біологічних рідинах (сечі, слині, спермі та ін.), при цьому статеві контакти відіграють другорядну роль у поширенні інфекції (приблизно 5 %) [3].

У світі найбільш висока захворюваність на гепатит С виявлена у Єгипті і складає від 15,0 % до 25,0 % серопозитивних осіб, у той час, коли в Північній Європі цей показник значно менше (1,0 %) [5]. Частота інфікування HCV у Європі, залежно від географічної зони, коливається від 0,4 % до 3,5 %. Більш високі рівні захворюваності реєструються на півдні та сході [6]. HCV-інфекція рідше всього зустрічається у Великобританії та країнах Скандинавії. За даними ВООЗ, Україна відноситься до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С – інфіковано від 1,0 % до 2,5 % громадян, що становить  $\approx$  1 млн. 170 тис. осіб. Ці дані не висвітлюють справжній рівень захворюваності. При вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування коливається від 40,0 до 60,0 % і значно перевищує середньосвітові показники. Згідно даних Київського міського центру крові (13 років спостереження) спостерігається тенденція до збільшення кількості донорів, у яких виявили антитіла до HCV, що свідчить про активність епідемічного процесу в Україні [7].

Центральне місце у сучасних уявленнях про патогенез гепатиту С посідає положення про мінливість вірусу. Інтенсивна мінливість нуклеотидної послідовності нуклеїнових кислот призводить до змін у будові вірусних білків, у тому числі оболонкових, що значно ускладнює реагування імунної системи на антигени HCV [2]. Також у патогенезі вірусного гепатиту С важливе місце займають ураження печінки. Вже добре відомі основні морфофункціональні синдроми, які формують патологічний процес у печінці: цитолітичний синдром (дистрофія і некроз гепатоцитів з переходом вмісту цих клітин у кров), мезенхімально-запальний (проліферація сполучної тканини у печінці, гіпергаммаглобулінемія і порушення колоїдної рівноваги білків у сироватці крові), холестатичний синдром (порушення утворення та виділення жовчі, що проявляється накопиченням у крові білірубину, холестерину, жовчних кислот і екскреторних ферментів, особливо лужної фосфатази) [8].

Пацієнти з вірусним гепатитом мають особливий прогноз. Хронічна інфекція розвивається у 70–80 % пацієнтів, інфікованих HCV, цироз – протягом 20 років від початку захворювання у 20 % людей з ХВГС. Виникнення хронічної інфекції у ранньому віці часто призводить до менш серйозних наслідків. Коінфекція HCV з вірусом гепатиту В (HBV), перевантаження залізом, і альфа-1-антитрипсином може стимулювати прогресування хронічної інфекції до HCV-цирозу [4].

Два дослідження компенсованого цирозу печінки в США і Європі показали, що декомпенсація відбулася у 20 %, ГЦК виникла приблизно у 10 % хворих. Коефіцієнт пристосованості через 5 і 10 років склав 89 % і 79 % відповідно. ГЦК розвивається у 1–4 % пацієнтів з цирозом печінки щорічно в середньому через 30 років [4].

Діагноз гепатиту С ґрунтується на даних епідеміологічного анамнезу, особливостях клінічного перебігу хвороби. Але через схожість клінічної картини гепатиту С з іншими вірусними гепатитами вирішального значення надають методам специфічної діагностики, тобто виявленню маркерів інфекції за допомогою методів твердофазового ІФА або РІА [2].

Інші базові дослідження перед лікуванням включають в себе наступне: повний підрахунок клітин крові, тести функції печінки, у тому числі рівень аланінамінотрансферази (АлАТ), дослідження функції щитоподібної залози (ЩЗ), генотипування HCV як допоміжний засіб для направлення лікування, кількісний аналіз РНК HCV, скринінг-тести для виявлення поєднання з ВІЛ або вірусом гепатиту В, скринінг на зловживання алкоголем, зловживання наркотиками, і/або депресії, офтальмологічні дослідження [4].

Доведено існування прогностичних факторів ефективності противірусної терапії (ПВТ) у хворих на ХВГС [9]. Визначення факторів, які можуть прогнозувати ефективність лікування, дає можливість коригувати схеми противірусної терапії, зменшити кількість і вираженість небажаних побічних ефектів, підвищити якість життя і зменшити вартість лікування. Останнім часом йдеться про персоналізацію лікування з урахуванням особливостей як вірусу, так і організму людини [10]. Вірусні фактори включають генотип HCV і вихідний рівень вірусного навантаження. Основними факторами є поліморфізм комбінації алелів ІЛ 28В, пошкодження печінки (фіброз і стеатоз) і метаболічні фактори (індекс маси тіла або інсулінова резистентність) [9].

Що стосується організму людини, то доведено, що афроамериканці достовірно гірше відповідають на ПВТ порівняно з іншими американцями та мають значно нижчий рівень стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) порівняно із світлошкірими [9].

Ожиріння є незалежним предиктором негативної відповіді на лікування хронічного гепатиту С і одним із достовірних чинників прогресування ХВГС. Пацієнти з ожирінням, незалежно від генотипу HCV та/чи наявності цирозу печінки, мали приблизно у 80 % менший шанс досягнення СВВ на терапію, порівняно з пацієнтами, що мали нормальну чи надлишкову вагу [11]. Продемонстровано також негативний вплив на ефективність ПВТ інших складових метаболічного синдрому: порушення метаболізму глюкози, артеріальна гіпертензія, збільшення понад норми обводу стегон [12]. Механізм, за яким ожиріння може впливати на противірусну відповідь при лікуванні на теперішній час повністю незрозумілий, але доведено, що втрата ваги у пацієнтів з високим індексом маси тіла (ІМТ) може поліпшити ефективність лікування [11, 12].

Ступінь фіброзу та стеатоз класично оцінюється за допомогою біопсії печінки. Через обмеження біопсії (висока вартість та травматичність процедури) були розроблені неінвазивні біомаркери, які і використовуються частіше. На даний час у пріоритеті біомаркери, такі як FibroTest і FibroScan. Вони широко використовуються і вже перевірені в якості альтернативи біопсії в ряді країн [13]. Ступінь фіброзу за результатами еластографії в останніх дослідженнях достовірно зменшувався у пацієнтів, що пройшли ПВТ та досягли СВВ [12]. HCV може безпосередньо викликати стеатоз печінки, а нуклеокапсидний білок вірусу (core-протеїн) сприяє накопиченню ліпідів у гепатоцитах. У багатьох дослідженнях на основі динамічних морфологічних досліджень було доведено, що високий ступінь стеатозу печінки асоціюється з більш швидким наростанням фіброзу. Стеатоз печінки також вважається одним із факторів ризику розвитку ГЦК при ХГС та корелює із 3-м генотипом вірусу гепатиту С [9, 14].

Проте біопсія печінки перед терапією не є обов'язковою. Це може бути корисним у деяких ситуаціях, наприклад, у пацієнтів з нормальним рівнем трансаміназ, особливо, коли в анамнезі алкогольна залежність, де може існувати невелика кореляція між рівнями ферментів печінки і гістологічним дослідженням. У пацієнтів з нор-

мальним рівнем ферментів печінки і мінімальним гістологічними пошкодженнями, що визначені при біопсії печінки можна прийняти рішення відтермінувати лікування поки більш ефективні та менш токсичні ліки не стануть доступними, у той час як пацієнтам з більш виразним ураженням печінки потрібно починати лікування раніше [15].

Існує велика кількість факторів, які також ускладнюють лікування: фонові захворювання печінки (кріоглобулінемія, автоімунні захворювання, гломерулонефрит, ендокринопатії, запалення слинних залоз, артрити), поєднане інфікування HCV і ВІЛ, HCV і ВГВ; хворі, які не відповіли на попередній курс лікування. Особливої уваги заслуговують чинники вірусу: прогноз може визначати певний генотип вірусу, початкове вірусне навантаження, кількість підвидів, висока здатність до мутації, схильність до молекулярної мімікрії [16].

Важливе значення мають фактори взаємодії вірусу та хазяїна. Одним з основних прогностичних чинників є визначення початкового вірусного навантаження та його динаміка під час лікування [12]. При початковому низькому вірусному навантаженні у хворих із 1-м генотипом HCV, що досягли швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ), можливе скорочення терміну лікування препаратами пегільованих інтерферонів та рибавіріну до 24 тижнів з ймовірністю досягнення СВВ  $\geq 75$  [17].

Важливе значення має досягнення ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) серед пацієнтів з ХВГС. За даними досліджень, пацієнти, що не досягли зниження вірусного навантаження більше ніж на 2 lg на 12 тижні лікування, мають від 0 до 3 % шансу досягнення СВВ і, навпаки, 72 % пацієнтів з РВВ мають шанс повної елімінації вірусу [12, 18].

Зниження вірусного навантаження зменшує смертність. В обсерваційному дослідженні 769 хворих, що перебували на противірусній терапії HCV-інфекції, дослідники виявили, що в осіб хто досяг СВВ – знижує ризик подальшого ураження печінки і смерті. Зниження вірусного навантаження зменшує ризик ускладнень на 27 % (наприклад, компенсований/декомпенсований цироз печінки, ГЦК, або захворювань печінки, що пов'язані з госпіталізацією), смерті на 45 %, у порівнянні з пацієнтами у яких не було досягнуто зникнення вірусу. Серед досліджуваних хворих 24 % були проліковані раніше проти ХВГС, з них тільки 16 % досягли СВВ [15].

Щодо різних алельних варіантів гена IL28B у дослідженні Thomas та співавтори виявили, що генотип C/C rs12979860 гена IL28B був виявлений у 1,8 раза частіше в осіб із спонтанним кліренсом порівняно з хворими на ХВГС ( $p = 3 \times 10^{-13}$ ) [36]. Частота C/C генотипу була однаковою серед жінок та чоловіків із спонтанним кліренсом. Уточнені наукові дані підтвердили, що перевага C/C генотипу серед пацієнтів із спонтанним вірусологічним кліренсом була у два рази частіша, ніж серед хронічних носіїв цієї інфекції [19].

Крім вірусних та екологічних факторів поведінки, визначення генетичних особливостей сприяє прогнозуванню індивідуального перебігу захворювань [20]. Серед найвпливовіших пацієнтів з 1 генотипом, комбінація пегільованого інтерферону (PEG-IFN) з рибавірином дає СВВ близько у 50 %. Оскільки значна кількість хворих не матимуть відповіді або можуть мати серйозні побічні ефекти, вони становлять зацікавленість як у веденні таких пацієнтів, так і з економічної точки: передбачити їх стійкість до препаратів та відсутність очікуваної відповіді на лікування. Сканування генома людини, особливо з розвитком високоінформативних технологій, що використовуються для визначення функції генома, відкриває можливості для прогнозування реакції на лікування.

Науковці у дослідженні (GWAS) використовували асоціації генома для виявлення генетичних варіантів, які прогнозують результат лікування при ХВГС [21]. Незабаром GWAS використовуватимуть щільні карти генетичних маркерів, які охоплюють геном людини для виявлення частоти алеля та відмінностей між випадками і контролем. Значна різниця частот свідчить про те, що відповідна область геному людини містить функціональні варіанти ДНК, які впливають на властивість, що цікавить науковця. Сила генома скринінгу – це його здатність виявити не тільки гени, які можна було б очікувати, щоб відігравали важливу роль, але і гени, у яких не вивчений вплив на дану патологію [22].

На сьогоднішній день вивчений вплив HCV та специфічного лікування на автоімунний стан ЩЗ. Противірусна терапія хронічних вірусних гепатитів асоційована з ризиком серйозних ускладнень, у числі яких фігурують і різні варіанти ураження ЩЗ. При цьому часто вже до моменту первинної діагностики ХВГ В або С виявляється патологія органу у вигляді автоімунного тиреоїдиту. Дану форму ураження ЩЗ у хворих ХВГ В і С зазви-





чай пов'язують з позапечінковими ознаками. Однак нерідко патологія ЦЗ клінічно дебютує саме у період етіопатогенетичної терапії ХВГС. У цьому випадку від патології ЦЗ залежить подальша терапевтична тактика: чи продовжувати розпочате протівірусне лікування чи ні, і якщо продовжувати, то чи не потрібно у цей момент призначення додаткових лікарських засобів або тимчасова корекція дози протівірусних препаратів. Практика терапії ХВГ показує, що приблизно у 1/3 пацієнтів, що отримують у якості складового (або єдиного) елемента терапії  $\alpha$ -інтерферони, виникають ті чи інші порушення функції ЦЗ [23].

Зокрема, істотну роль може мати оцінка автоімунних порушень при проведенні інтерферонотерапії, оскільки відомо, що інтерферон і інтерферонотерапія здатні зі значною частотою індукувати цей процес [24]. Крім того, частина хворих на вірусні гепатити може уже мати ці захворювання у маніфестній або латентній формі. У даний час для оцінки автоімунного гепатиту (АІГ) Міжнародною групою з вивчення цієї недуги запропонована бальна система діагностики. Однак, на думку ряду фахівців, дана класифікація є неефективною при практичному використанні, оскільки була розроблена експертами на основі розрізнених літературних даних, а не на системних дослідженнях, не враховує особливості перебігу АІГ у дітей, а також наявність атипичних форм і асоційованих захворювань. При цьому всі використовувані серологічні маркери не в повній мірі є гепатоспецифічними, що робить можливими різні перехресні реакції при патологічних станах, які пов'язані з ураженням печінки [25].

HCV має кілька важливих асоціацій з АІГ. Проте, пацієнти, які є серопозитивними по автоімунному компоненту, часто інфіковані вірусом гепатиту С. Ці пацієнти мають домінуючі особливості хронічного вірусного гепатиту і часто мають зменшення кількості антитіл до цитохрому Р-450 та реагують на лікування інтерфероном. Їх слід відрізняти від анти-LKM-1-інфікованих пацієнтів, які мають позитивний анти-Р-450 ІІД6 тест, є серонегативними по анти-ВГС, і чутливих до стероїдної терапії [4].

Хибно-позитивні результати по анти-HCV, твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA) описані при постановці гіпергаммаглобулінемії, у тому числі, які спостерігалися у пацієнтів з АІГ. У пацієнтів з позитивними антинуклеарними антитілами (ANA) і/або антитілами до гладкої

мускулатури (ASMA), позитивною серологією до HCV, помилково-позитивної реакції на HCV, діагноз вірусного гепатиту повинен бути спростований шляхом проведення тесту на РНК вірусу гепатиту С з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При позитивній ПЛР маємо вірусний гепатит С з розвиненим автоімунним компонентом, при негативній – автоімунний гепатит. У цілому, у пацієнтів з певним автоімунним компонентом є сироваткові титри антимітохондріальних антитіл (AMA) і ANA 1: 160 і 1: 320 відповідно. На противагу цьому, ці титри можуть бути у діапазоні від 1:80 або менше у хворих з істинно вірусним гепатитом [4].

Хронічний вірусний гепатит та гепатит, що має автоімунний компонент гістологічно мало відрізняються, але клітинна інфільтрація портальних трактів від помірної до високої частіше зустрічається у пацієнтів з АІГ. Портальні лімфоїдні агрегати, стеатоз і пошкодження жовчних протоків частіше виявляється у пацієнтів з ХВГС [4].

Таким чином, з методичної точки зору для діагностики АІГ потрібне застосування значної кількості маркерів, тест-систем, головним чином закордонного виробництва, які мають досить високу вартість, що також збільшує обсяг проведеної роботи і доступні тільки в високоспеціалізованих лабораторіях і клініках науководослідних центрів. Дана обставина робить необхідним, з одного боку, розробку спрощеного алгоритму, що містить доступні для широкого практичного використання у закладах охорони здоров'я скринінгові тести для оцінки автоімунних станів, з іншого боку – розробку тест-систем для визначення автоантитіл до гепатоспецифічних антигенів для диференційованого аналізу, моніторингу та прогнозування розвитку патологічного процесу [25].

ХВГС супроводжується численними позапечінковими ознаками. Ключовою ланкою їх патогенезу вважають лімфотропність HCV, яка проявляється стимуляцією та активацією В-лімфоцитів, що призводить до моно- та поліклональної проліферації у кістковому мозку та печінці. Синтез цими клітинами широкого спектру антитіл, у тому числі моноклонального ревматоїдного фактора, і є підґрунтям розвитку автоімунних процесів, зокрема синдрому кріоглобулінемії. Проліферація В-клітин може призводити і до розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми [2].



Останнім часом науковці не відхиляють ймовірність впливу HCV на запуск автоімунних реакцій. Встановлено, що у 55 % хворих на ХВГС виявляються автоантитіла (ASMA, AMA, ANA, anti-LKM-1). Дослідниками встановлений у хворих на ХГС прямий кореляційний зв'язок між наявністю ревматоїдного фактора (РФ) і фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) з виразністю цитолітичного синдрому, що визначає тяжкість захворювання. Також доведений кореляційний зв'язок між автоімунними порушеннями, підвищенням рівня ФНП- $\alpha$ , РФ і виразністю цитолітичного синдрому при цій недозі. У хворих на ХВГС з мінімальним ступенем активності кореляційний зв'язок між виявленням автоантитіл і цитолітичним синдромом не встановлено, водночас у осіб з помірним і високим ступенем активності патологічного процесу, синдром цитолізу є більш виражений при виявленні автоантитіл [26].

Імунна тромбоцитопенія при ХВГС є відносно нечастим ураженням системи крові. За результатами сучасних досліджень HCV вважають причинним фактором продукції антитромбоцитарних автоантитіл, при цьому за відсутністю гіперспленізму та зниження продукції тромбоцитину, головним механізмом розвитку HCV-асоційованої тромбоцитопенії є саме автоімунний [27].

На даному етапі більшість дослідників схильються до гіпотези про поліетіологічність АІГ, тригерними факторами розвитку якого є: інфікування вірусами гепатитів А, В, С і D; індукування інтерферонотерапією з приводу вірусного гепатиту; токсини і бактерії [28]. Дійсно, інфекційні збудники можуть провокувати автоімунний процес, а у разі розвитку інфекції в індивідуумів зі зниженим або спотвореним імунітетом, очевидно, ймовірність розвитку автоімунних порушень підвищується. Це може, з одного боку, призводити до атипового клінічного перебігу і впливати на ефективність проведеного лікування, з іншого – формувати патогенетичні стани, що безпосередньо пов'язані з автоімунним процесом, який може перебігати, як у «чистому» вигляді – АІГ, і як органна патологія при системних захворюваннях (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і т. д.), або є супутнім порушенням при інфекціях різної етіології [25]. Звичайно, істотну роль може мати оцінка автоімунних порушень при проведенні інтерферонотерапії, оскільки відомо, що інтерферон і інтерферогенні препарати здатні зі значною частотою індукувати автоімунний процес [24].

АІГ вважається захворюванням невірусної етіології, але у 4 % при цій патології виявляються анти-HCV і ще у 4 % – маркери вірусу гепатиту В. Особи з АІГ, що мають атиповий перебіг хвороби або погано відповідають на терапію стероїдами, нерідко мають у сироватці крові РНК HCV. Цікавим є той факт, що у 11 % при ХВГ виявляються ASMA і у 28 % – ANA. У 62 % визначаються автоантитіла до ШЗ і РФ. Велика частина цих хворих мають низькі титри ASMA і ANA (1:80 і нижче), а пацієнти з точним діагнозом АІГ – SMA у титрах 1: 160 і ANA 1: 320. Тому хворі АІГ з виявленими SMA або ANA в титрах нижче 1: 320 можуть бути віднесені до групи з переважанням вірусного захворювання. Проте пацієнти з АІГ мають більш виражену інфільтрацію портальних трактів плазматичними клітинами, більш виражені запальні зміни в часточках і більше східчастих і перисептальних некрозів у порівнянні з пацієнтами з ХВГ. У хворих на ХВГ, навпаки, у портальних трактах переважає лімфоїдноклітинна інфільтрація, частіше виявляються стеатоз і пошкодження жовчних протоків, особливо при ХВГС. У даний час не існує ні клінічних, ні лабораторних, ні гістологічних ознак, які могли б вважатися типовими для АІГ. Діагноз даного захворювання ґрунтується на комбінації різних характерних ознак з обов'язковим ретельним спростуванням інших причин, здатних привести до розвитку хронічного дифузного ураження печінки [28].

Клінічний перебіг АІГ має свої особливості, але при поєднанні з HCV-інфекцією часто важко виявити відмінності. У 10–20 % хворих на ХВГВ і у 45–50 % – на ХВГС реєструють позапечінкові клінічні симптоми [29]. Вони характерні переважно для осіб, схильних до автоімунних реакцій. Своєчасну діагностику хронічних вірусних уражень печінки ускладнює домінування позапечінкових уражень (васкуліти, ураження нирок, артралгії, пурпура, синдром Рейно) над субклінічними ознаками ураження печінки [30]. Рекомендують АІГ запідозрювати у будь-якого пацієнта з гострою або хронічною хворобою печінки, особливо якщо присутня гіпергаммаглобулінемія, і якщо у пацієнта є ознаки інших автоімунних захворювань [31]. АІГ частіше виявляється у жінок (65–70 % випадків) і може проявитися в будь-якому віці і в усіх етнічних групах [30, 32]. У більшості досліджень, вік хворих на АІГ є піковим у дитинстві та юнацьких роках, а також між 4-им і 6-им десятиліттям життя, та у літньому віці (старше 65 років) [32]. При АІГ частішими є

випадки психічних порушень з депресією і симптомів нападу тривоги [33]. Близько 25 % пацієнтів мають гострий початок АІГ, який фенотипово схожий на гострі випадки гепатиту інших причин, що і ускладнює диференційну діагностику [34]. Зараз виділяють два варіанти АІГ: загострення хронічного та справжній гострий [35].

Особлива роль у розвитку АІГ відводиться HCV у зв'язку з частим виявленням цієї інфекції при АІГ II типу (RNA HCV зустрічається з частотою від 10 до 80 %), а також властивими їй позапечінковими ураженнями і серологічними маркерами імунної відповіді (кріоглобуліни, ANA, ASMA, LKM-1 і ін.). HCV-інфекція також виявляється у 11 % хворих АІГ I типу [36].

Лікування хворих на ВГС, у яких розвинувся автоімунний компонент мають свої особливості. Пацієнти, у яких спонтанно розвинувся АІГ на тлі HBV або HCV-інфекції, або під час лікування інтерфероном, повинні бути вакциновані проти вірусу гепатиту А і гепатиту В. При реплікації вірусу в першу чергу повинна бути використана інтерференова протівірусна терапія, а необхідність імуносупресивної терапії необхідно переглянути після елімінації вірусу. У HBsAg-позитивних пацієнтів перевіряють рівень DNK HBV і призначають нуклеозид/нуклеотидні ана-

логи разом з імуносупресивною терапією (незалежно від рівня DNK HBV) і протягом 12 місяців після припинення терапії. Для цих пацієнтів рекомендоване використання або ентекавіру або тенофовіру [37].

Не дивлячись на відповідні витрати, сучасні безінтерферонові схеми лікування хворих на ХВГС, мають значні переваги для HCV-моноінфікованих так і для HCV/ВІЛ-коінфікованих, у тому числі й для пацієнтів з автоімунними відхиленнями. Для найбільш ефективного та швидкого зниження вірусу гепатиту С у крові для кожного генотипу розроблені схеми ПБТ, окремо інтерферонові та безінтерферонові. Перевагами безінтерферонових схем лікування та потрібної терапії (софасбувір, рибавірин, PEG-interferon) є наступні: скорочення терміну лікування, вища вірусологічна активність, краща переносимість, досягнення стійкої вірусологічної відповіді у хворих, при відсутності відповіді на подвійній інтерфероновмісній терапії [38].

Для безінтерференової терапії використовуються схеми, що включають софосбувір, симепревір, даклатасвір, ледипасвір, паритапревір, дасабувір. Для кожного генотипу використовується окрема комбінація препаратів та відповідний термін лікування.

### Висновки

Таким чином, хронічний гепатит С – актуальна проблема сучасної інфектології. Медичне і соціальне значення гепатиту С визначається значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних симптомів, високою ймовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень із залученням у патологічний процес багатьох органів і систем. HCV-інфекція характеризується о високим відсотком хронізації з подальшим розвитком цирозу та ГЦК. У наукових дослідженнях

доведено наявність автоімунних відхилень у пацієнтів, що отримують ПБТ. Особливим чином, під час специфічної терапії, реагує ЩЗ, часто відбувається продукування автоантитіл. Водночас залишаються недостатньо висвітленими причини цих змін та їх зв'язок із супутньою патологією та іншими лабораторними показниками. На сьогоднішній день існують лише теорії можливих причин підвищення АТ, що провокуються інтерферонотерапією. Але на даний час є вирішення цієї проблеми за рахунок призначення безінтерферонових схем терапії.

### Перспективи подальших досліджень

У сучасній літературі є значна кількість наукових досліджень про зміни клініко-епідеміологічних та інструментально-лабораторних показників під час лікування пацієнтів препаратами інтерферону та рибавіріну. У зв'язку з тим, що лише в 2011 році було дозволено використання в Європі теляпревіру та боцепревіру, у січні 2014 року – софосбувіру, у травні 2014 року – симепревіру, у серпні 2014 року –

даклатасвіру та враховуючи те, що на території України з перерахованих зареєстрований лише софасбувір, у жителів нашої країни зміни клінічних та лабораторних показників під час проходження безінтерференової терапії вивчені недостатньо. Можливе подальше дослідження цих особливостей та автоімунного статусу у пацієнтів, які отримують безінтерференову терапію та порівняння отриманих даних з такими при інтерфероновмісній ПБТ.

## References (список літератури)

- Costa JM, Munteanu M, Ten Ngo Y. [IL28b, ITPA, UGT1A1 and prognostic factors of treatment response in patients with chronic hepatitis C]. *J. Gastroenterology and Clinic Biology*. 2010;35(3):457–459.
- Chung-Feng H, Chia-Yen D, Jee-Fu H. [Linkage of the Hepatitis C Virus Genotype and Interleukin-28B Genetic Polymorphisms in Asian Patients]. *Hepatology*. 2011;53(1):367–368.
- Maliy VP. [Viral hepatitis C]. *Klinichna imunologia. Alergologia. Infektologia*. 2014;4(73):11–16.
- Vinod K Dhawan. [Hepatitis C]. *Medscape Medical News*. 2014. Retrieved from: <http://emedicine.medscape.com/article/177792-overview>.
- Maev IV, Polunina EV, Polunina TE. [Chronic viral hepatitis C - etiology, pathogenesis, treatment]. *Klinicheskaya medicina*. 2009;11:12–17.
- Bogomolov PO, Koblov SV, Bueverov AO. [Pegylated interferon  $\alpha$ 2a in the treatment of chronic hepatitis C]. *Rossiyskiy jurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2012;22(5):64–68.
- Fedorchenko SV. *Hronicheskaya HCV-infekcia* [Chronic HCV infection]. Kyiv: VSI «Medicina» Publ. 2010:7–9.
- Andreychin M A. *Virusni hepatiti* [Viral hepatitis]. Ternopil:Ukrmedkniga Publ., 2001. 52 p.
- Romanchuk KU. *Personalizacia pharmacoterapii ta prognozuvanna u hvorih na hronichniy hepatit C* [Personalize pharmacotherapy and its prediction in patients with chronic hepatitis C]. *DySSERTACIA na zdobutta naukovogo stupena kandidata medichnyh nauk*. 2016.
- Moroz LV, Romanchuk KU. [Prediction pharmacotherapy Chronic Hepatitis C in dependence from gene polymorphism IL28b]. *Aktualnaya infektologia*. 2014;3(4):39–41.
- Barclay L. [Obesity PrediC/Ts Poor Response to Hepatitis C Treatment]. *Journal of Hepatology*. 2003; 557 – 559, 639 – 644.
- Kobrin TI, Telegin DE. [Predicting efficacy of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C]. *Infekciyni hovoroby*. 2010;2(60):69–79.
- Castera L, Pinzani M. [Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready?]. *Lancet*. 2010;375:1419–20.
- Muir AJ, Arora S, Everson G. [A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection]. *J. Hepatol*. 2014; 61:1238 – 1246.
- Tucker ME. [FDA approves 'game changer' hepatitis C drug sofosbuvir]. *Medscape Medical News from WebMD*. December 21, 2013. Retrieved from: <http://www.medscape.com/viewarticle/817371>.
- Pavlovska M, Galota V. [Progress in the treatment of hepatitis C PEG-Interferon]. *Infekciyni hovoroby*. 2001;4:62–65.
- Zeuzem S, Sarrazin C. [What is optimal treatment for naïve patients with chronic hepatitis C?]. *Management of patients with viral hepatitis*. France: Service d'Hépatologie Hôpital Beaujon University of Paris VII, 2007;1–6.
- Lukasiewicz E, Gorfine M, Freedman LS. [Prediction of nonSVR to Therapy with Pegylated Interferon- $\alpha$ 2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients after 4, 8 and 12 Weeks of Treatment]. 2010, 17 (5): 345 – 351.
- Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W. [A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus]. *Nat. Genet*. 2013;45 (2):164–71.
- Asselah T, Bieche I, Sabbagh A, Bedossa R, Moreau R, Valla D et al. [Gene expression and hepatitis C virus infection]. *Gut*. 2009;58:846–858.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ et al. [Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance]. *Nature*. 2009;461:399–401.
- Tarik A. [Genetic polymorphism and response to treatment in chronic hepatitis C: The future of personalized medicine]. *Journal of Hepatology*. 2010; 452–454.
- Nikitin IG. [Defeat schytovydnoy gland antiviral therapy on the background of



- chronic viral hepatytov]. *Lechebnoe delo*. 2007;1:69–74.
24. Gutkowski K, Gutkowska D, Bilkiewicz T. [Interferon therapy in chronic viral hepatitis; an autoimmunity dilemma]. *Przegl. Lek.*, 2007;64(3):148–152.
25. Nemov VV, Popkova MI, Nikitina ZI, Martynova T G. [Autoimunnnye violations and methods s otsenki hepatitis aetiology razlychnoy]. 2009; 2 (7):139–141.
26. Sundukova AN. Charakter autoimunnyh narusheniy I uroven citokinov vospaleniya pri hronicheskom virusnom hepatite C. [The nature of autoimmune disorders and the level of cytokines of inflammation in chronic viral hepatitis C]. DySSERTacia na soiskanie nauchnoy stepeni kandidata medichnyh nauk. 2005.
27. Aref S, Sleem T, El Menshawy N. [Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection]. *Hematology*. 2009;14: 277–281.
28. Leuschner U. *Autoimunnyy hepatit*. [Autoimmune Hepatitis]. Frankfurt-na-Maini Publ., 2008:7p.
29. Stern S, Sayfu A, Oltcorn D. *Ot simptoma k diagnosu*. [From symptom to diagnosis]. M: Geotar-Media Publ., 2008. 816p.
30. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, et al. [Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis]. *Exp Ther Med*. 2014;7:145–148.
31. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. [Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis]. *Hepatology*. 2008;48:169–176.
32. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. [Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey]. *J Gastroenterol*. 2011;46:1136–1141.
33. Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, Voigt K, Wiegand C, Glaubke C, et al. [Health related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis]. *J Hepatol*. 2014;60:618–624
34. Takahashi H, Zeniya M. [Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review]. *Hepatol Res*. 2011;41:498–504.
35. Kozko VM, Anziferova NV, Solomennik GO, Yurko KV, Bondar OE, Vinokurova OM, Penko DB. [Diagnosis of fibrosis in peptic feces in chronic hepatitis C: chronicle of problems with perspective]. *Hepatologia*. 2015;1:27–33.
36. Zvaginzeva TD, Chernobay AI. [Autoimmune Hepatitis]. *Novosti mediciny i farmacii*. 2013;6(450). Retrived from: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/35664](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/35664).
37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
38. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*. 2017;66:153–194.

(received 16.05.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 16.05.2017, опубліковано 29.06.2017)

